ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1952 N° 28

Le Syndrome général et les Maladies de L'ADAPTATION DE SELYE en Médecine vétérinaire

THESE

pour le Doctorat vétérinaire

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en mai 1952
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

BENARD Roger, Léonce, François, Aimé

Né le 26 juillet 1926 à BAYONNE (Basses-Pyr.)

JURY

Président : M. MÉRIEL, *Professseur à la Fac. de Médecine de Toulouse*

Assesseurs : M. DARRASPEN, *Professeur à l'École Vétérinaire*

M. LASSERRE, *Professeur à l'École Vétérinaire*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau

1952

Le Syndrome général et les Maladies de L'ADAPTATION DE SELYE en Médecine vétérinaire

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

ANNÉE 1952 **N° 28**

Le Syndrome général et les Maladies de L'ADAPTATION DE SELYE en Médecine vétérinaire

THESE

pour le Doctorat vétérinaire

(DIPLOME D'ÉTAT)

Présentée et soutenue publiquement en mai 1952
devant la
Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Toulouse

PAR

BENARD Roger, Léonce, François, Aimé

Né le 26 juillet 1926 à BAYONNE (Basses-Pyr.)

JURY
- Président : M. MÉRIEL, *Professseur à la Fac. de Médecine de Toulouse*
- Assesseurs : M. DARRASPEN, *Professeur à l'École Vétérinaire*
- Assesseurs : M. LASSERRE, *Professeur à l'École Vétérinaire*

TOULOUSE
IMPRIMERIE DU VIGUIER
6, rue Ninau

1952

MINISTERE DE L'AGRICULTURE

ECOLE NATIONALE VETERINAIRE DE TOULOUSE

PERSONNEL ENSEIGNANT

MM.

Directeur honoraire	MARTIN.
Professeur honoraire	LECLAINCHE.
Directeur	PONS.

Professeurs

Chimie et Pharmacie	GODFRAIN.
Anatomie	FLORENTIN.
Physiologie	BRUNAUD.
Anatomie pathologie, Inspection des viandes	LOMBARD.
Parasitologie	BRIZARD.
Médecine	DARRASPEN.
Chirurgie	LASSERRE.
Pathologie du bétail	BERTHELON.
Maladies microbiennes	SAURAT.
Zootechnie	PONS.

Agrégés

Anatomie	BENOIT.
Médecine	FLORIO.
Chirurgie	PUGET.

Chefs de travaux

Pathologie du bétail	TOURNUT.
Maladies microbiennes	LAUTIÉ.

La Faculté et l'École déclarent n'être pas responsables des opinions émises par les candidats (délibération de la Faculté en date du 10 mai 1891, et du Conseil de l'École en date du 13 juin 1924.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MON PERE

A MA MERE

A MES FRERES ET SŒUR

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur R. FLORIO

Chef de travaux agrégé
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Que nous remercions de nous avoir conseillé et aidé dans le choix et la conduite de ce travail.

A TOUS NOS MAITRES
DE L'ECOLE VETERINAIRE DE TOULOUSE

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur MERIEL

Professeur à la Faculté de Médecine de Toulouse

Pour le très grand honneur qu'il nous fait d'accepter la présidence de notre Jury de thèse.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur DARRASPEN

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Chevalier de la Légion d'honneur

Hommage respectueux et reconnaissant.

Monsieur le Professeur LASSERRE

de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse
Officier de la Légion d'honneur

Que nous remercions d'avoir bien voulu faire partie de notre Jury de thèse.

Introduction

Depuis quelques années, deux nouvelles hormones, l'A.C.T.H. (adréno-corticotrophic-hormone) et la cortisone sont venues révolutionner la thérapeutique de plusieurs maladies dont le traitement était aléatoire et empirique. La polyarthrite chronique évolutive, la maladie de Bouillaud, le rhumatisme psoriastique, le lupus érythémateux, l'hypertension artérielle comptaient parmi les premières traitées avec succès.

C'était là un aboutissement normal de recherches diverses de la part de savants français et étrangers, dont les résultats avaient été définitivement synthétisés par l'école de W. Cannon *et, plus spécialement, par le professeur* Hans Selye *(Montréal), qui, en* 1936, *parlant pour la première fois de syndrome général de l'adaptation, mettait en évidence le rôle important joué par les hormones du cortex surrénal dans la défense de tout organisme attaqué.*

Selon les travaux de ce dernier, l'agression d'un organisme par un agent quelconque détermine deux sortes de réaction: le dommage et la défense. La réparation du dommage a toujours été l'unique souci des recherches médicales; or, il arrive que la défense mise en œuvre par l'organisme dépasse une limite utile ou

ne l'atteint pas, créant, dans un cas comme dans l'autre, des troubles qui n'ont aucun rapport direct avec la cause du dommage et que SELYE *groupe sous le nom de « Maladies de l'Adaptation ». Les réactions de défense sont doubles: il en est qui sont spécifiques à l'agent du dommage et d'autres qui sont essentiellement aspécifiques, traduisant une mobilisation générale des défenses de l'organisme; la somme de ces dernières constitue le « Syndrome général de l'Adaptation », l'ensemble que celui-ci forme avec l'agent qui le détermine est appelé « Stress », par* SELYE. *On tend parfois à dénommer stress uniquement l'agent agresseur, ce qui est impropre mais commode.*

Les modifications principales au cours de ce syndrome intéressent plus particulièrement le cortex surrénal et les organes lymphoïdes. Le rôle des surrénales y est de tout premier ordre, et constitue le fond même de la question. C'est pourquoi, considérant comme secondaires les modifications intéressant les autres organes, nous nous attacherons surtout à étudier le problème de l'adaptation et de ses maladies sous l'angle essentiellement surrénal.

Ce travail comprend deux parties. L'une est réservée à l'étude histophysiopathologique du syndrome d'adpatation et de ses modalités. L'autre est consacrée à l'étude de quelques affections dans le domaine vétérinaire. Cette seconde partie nous montre des lésions des surrénales en relation avec des troubles graves, ou nous permet d'émettre des hypothèses sur la pathogénie de diverses maladies; elle n'a pas un but précis, visant à démontrer que telle maladie est une maladie de l'adaptation avec toutes les phases bien définies que l'on reconnaît à celle-ci, mais elle se propose simplement de souligner que sur le plan vétérinaire on s'est déjà posé la question de savoir quel rôle les surrénales pouvaient jouer dans certains cas pathologiques, ce qui

nous autorise à penser, par extrapolation, qu'il serait intéressant d'envisager certaines affections comme maladie de l'adaptation, ne serait-ce que du point de vue thérapeutique.

PREMIÈRE PARTIE

Les données histologiques physiologiques et pathologiques du syndrome général d'adaptation

LE SYNDROME GENERAL DE L'ADAPTATION

I. — **Définition :**

L'ensemble des réactions non spécifiques présentées par un organisme soumis à un agent offensant quelconque, qu'il soit physique (froid, brûlures, fatigue musculaire), chimique (poisons divers, toxines microbiennes, hormones en excès), ou nerveux (émotions, excitations sensorielles vives), constitue d'une manière générale ce qu'il est convenu d'appeler syndrome général d'adaptation.

Il est essentiel de souligner que les réactions, pour un même organisme, sont toutes semblables lors de ce syndrome, quelque soit l'agent qui vient troubler son fonctionnement normal et qu'à côté de ces dernières, parallèlement, peuvent bien se produire des réactions spécifiques.

Ce syndrome général d'adaptation évolue en trois phases plus ou moins nettement différenciées.

On note:

1° Une réaction d'alarme;
2° Une phase de résistance;
3° Une phase d'épuisement.

II. — **Les trois étapes du syndrome général d'adaptation :**

A. — LA REACTION D'ALARME

La réaction d'alarme se produit immédiatement après que l'organisme a été attaqué, elle comporte des phénomènes passifs et des phénomènes actifs. Les premiers sont des signes de souffrance, de choc, les seconds traduisent une réaction de l'organisme, dite de contre-choc.

Au cours de la phase de choc, on note une légère augmentation de la pression artérielle et de la glycémie, suivie d'une chute caractéristique de celles-ci. L'organisme qui souffre des conditions anormales dans lesquelles il doit continuer à vivre manifeste sa souffrance par d'autres signes tels que: tachycardie, transpiration, vaso-constriction périphérique, stupeur, et, point bien particulier, apparition d'ulcérations gastro-intestinales, avec migration du plasma dans les espaces intercellulaires. De plus, on observe de l'hypothermie et le métabolisme de base subit une diminution sensible (inhibition du métabolisme cellulaire). L'effondrement de la chlorémie est aussi typique de la phase de choc, le chlore émigre dans les exsudats pleuropéritonéaux, ou dans la région traumatisée quand le choc résulte d'un traumatisme (Legueufey, Palazzoli et Lebert, 1933). C'est là une conséquence de l'augmentation de la perméabilité capillaire au cours du choc.

Le potassium sanguin, à l'inverse du chlore, augmente au cours de la réaction d'alarme (KENDALL et INGLE, 1937), probablement à cause de sa migration des tissus vers les humeurs; cette augmentation est rencontrée au cours de l'insuffisance surrénale.

A la phase de contre-choc l'organisme se ressaisit, la glycémie, la chlorémie, la tension artérielle, la température remontent à la normale, le métabolisme basal retrouve sa valeur.

B. — LA PHASE DE RESISTANCE

Quand l'action de l'agent agresseur continue, l'organisme ayant dépassé le stade de contre-choc, les signes de souffrance diminuent. L'organisme entre dans une phase de résistance, il s'adapte. Les ulcérations de l'appareil digestif régressent, ainsi que les épanchements séreux; le catabolisme protéique, l'hyperchlorémie, l'hyperglycémie progressent, les tissus lymphoïdes, hypertrophiés à la phase précédente, involuent.

Ainsi, la résistance spécifique de l'organisme vis-à-vis du stimulus d'alarme croît, pendant que la résistance croisée en fait autant de son côté — la résistance croisée étant la somme des résistances spécifiques de l'organisme aux différents agents qui peuvent l'attaquer, en dehors de celui qui manifeste déjà son action sur lui —. La résistance croisée remonte mais dans une proportion moins grande, ce qui se conçoit aisément, attendu que l'organisme oriente sa défense dans une direction bien définie.

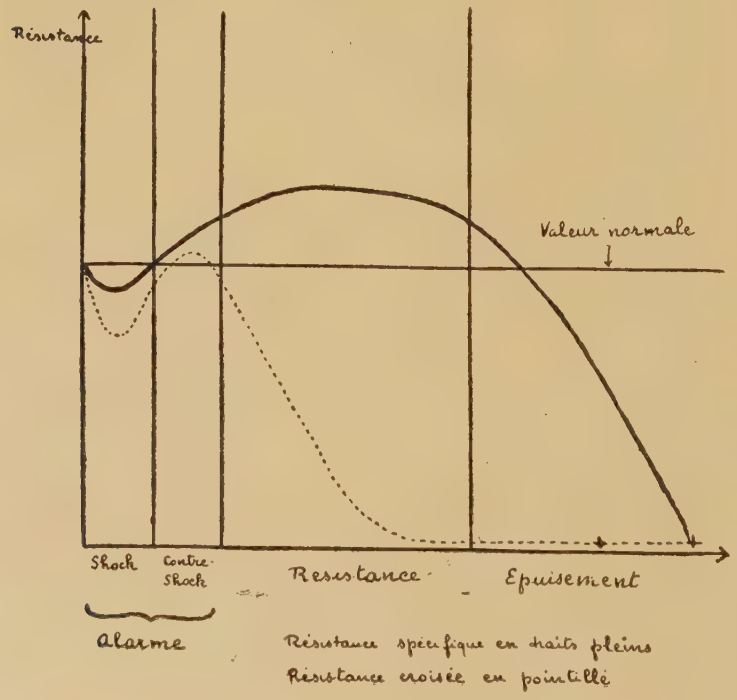
SELYE, en 1938, a remarqué qu'au cours de la phase de résistance il n'est pas possible à un agent différent de celui responsable de la phase de choc de déclencher une nouvelle phase de réaction d'alarme.

C. — PHASE D'EPUISEMENT

L'énergie d'adaptation est limitée, le « stress » se prolongeant, nous retrouvons les symptômes de la réaction d'alarme. L'organisme a mis à contribution ses réserves défensives et les a épuisées.

Représentation schématique des variations de la résistance spécifique et croisée pendant les trois stades du syndrome général de l'adaptation:

Schéma d'après Hans SELYE, in-*Ann. d'Endocrinologie*, 1946, 7, n° 5-6, 297.



MODIFICATIONS HISTOLOGIQUES OBSERVEES AU COURS DU SYNDROME GENERAL DE L'ADAPTATION

Au cours d'expériences sur des rats auxquels il injectait des extraits d'organes et différentes substances toxiques, SELYE remarqua la constance de certaines lésions. Il s'agissait notamment d'une hypertrophie de la couche corticale des capsules surrénales et d'une évolution du thymus accompagnée de celle des ganglions lymphatiques, lésions spécifiques du syndrome de l'adaptation.

I. — Les modifications des surrénales :

SELYE a décrit les modifications histolologiques des capsules surrénales d'un animal soumis à un stress (1937). Immédiatement après l'action de ce dernier, il note des signes d'excrétion au niveau de la médullo-surrénale, qui secrète de l'adrénaline. Cette adrénaline détermine l'hypertension passagère initiale ainsi que l'hyperglycémie avant les symptômes de souffrance.

Dans la zone corticale les modifications passent par un maximum à la phase de résistance. (SWEMER 1936, DALTON, DOSNE et SELYE 1940, DOSNE et DALTON 1941). Le cortex surrénal voit de nouveau ses cellules augmenter de volume. Les granulations lipidiques qu'elles contiennent régressent ce qui entraîne une baisse proportionnelle du taux du cholestérol. (SEYERS et COLT 1943-44, L. DEVIN 1945).

Ces modifications sont fonction du moment considéré au cours du syndrome d'adaptation; elles conditionnent les différentes phases de ce dernier. Ainsi, à la réaction d'alarme elles sont déclenchées; à la phase de résistance elles sont freinées et à la phase d'épuisement elles reprennent toute leur ampleur.

Ces manifestations de l'hyperfonctionnement, toujours semblables quel que soit le stimulus d'alarme, ont été retrouvées chez le rat (Selye, 1936-37), le lapin (Masson, 1939), le cobaye (Fogtia et Selye 1938, Romani 1951). En médecine, on a relevé des faits identiques après des maladies infectieuses et des brûlures.

Ces modifications sont fondamentales; elles constituent en quelque sorte le pivot de la théorie de Selye.

II. — **Les modifications des organes lymphoïdes et lymphoépithéliaux :**

Pendant que se produisent l'hypertrophie et l'hyperfonctionnement du cortex surrénal, les organes lymphoïdes et lymphoépithéliaux involuent (Selye 1937).

Le thymus, les ganglions lymphatiques, les corpuscules de Malpighi de la rate sont atteints par l'atrophie. Dans le sang apparaît une lymphopénie, avec augmentation du nombre des polynucléaires neutrophiles. (Dougherty, Chasse et White 1945). Cette leucopénie se produit à la phase d'alarme, sa gravité et sa durée sont fonction de la souffrance de l'organisme (Harlow, Selye 1937, Dalton, Selye 1938). Elle précède une leucocytose de défense qui s'installe à la phase de contre-choc, accompagnée d'une chute transitoire du nombre des polynucléaires éosinophiles (Dalton et Selye 1938-39).

Le thymus subit une transformation dont la marche est l'opposé de celle suivie par le cortex surrénal; pendant que ce dernier s'hypertrophie, le thymus, en effet, s'atrophie et sa diminution de volume est inversement proportionnelle à celle du cortex surrénal. Il subit ainsi des modifications histologiques. On assiste à une pycnose des noyaux des cellules de cet organe, dont les fragments sont éliminés par des macrophages. Le

réticulum épithélial s'hypertrophie et évolue vers la formation de volumineux corpuscules de Massal. Les vaisseaux sanguins charrient des colloïdocytes et des débris nucléaires. La transformation achevée, le thymus est distendu par un œdème gélatiniforme translucide (Selye 1936-37, Foglia et Selye 1938, Massinger 1948).

Dans les ganglions lymphatiques de la rate on observe les mêmes phénomènes.

Que faut-il penser du fait que le cortex surrénal s'hypertrophie pendant que le thymus involue ?

Selye (1936), soumet un animal surrénalectomisé à un agent « stressant »; il en résulte un état de choc, avec érosions gastro-intestinales. Mais il n'y a pas de phase de contre-choc, pas d'involution thymique, pas de modification de la formule sanguine (expériences reprises par Houssay del Castillo et Pinto 1941, Stœrck 1944, Dovgherty, Chasse, White 1945). Il n'y a pas non plus hyperglycémie, hyperchlorémie (Selye 1938), mais aggravation de l'hypoglycémie et de l'hypochlorémie; de même, on ne rencontre pas de réaction graisseuse du foie. Mais supplée-t-on à l'absence des surrénales par l'injection d'extraits de ces glandes (cortine), il n'y a pas d'involution thymo-lymphatique et pas de formation d'ulcères gastro-intestinaux.

Il est donc clair que l'involution thymique est conditionnée par le fonctionnement des capsules surrénales (subordonnées elles-mêmes à l'hypophyse).

III. — **Modifications secondaires :**

En dehors de ces deux groupes de modifications essentielles portant sur le cortex surrénal, sur le thymus et les organes lymphoïdes, on peut observer des changements importants dans le fonctionnement de diverses

glandes endocrines qui s'hyperplasient, tels les îlots de Langerhans (Selye 1937), la thyroïde (Thomas 1934, Mahaux 1947, Romani 1949-51), ou, au contraire, involuent comme les glandes génitales.

L'infiltration graisseuse hépatique, pour sa part, serait typique de la réaction d'alarme.

COMPOSANTES DU SYNDROME GENERAL DE L'ADAPTATION

Les différents phénomènes observés au cours du syndrome de l'adaptation sont déterminés par des agents d'origine externe; il convient de savoir par quelles voies se font les réponses de l'organisme. Selye nous l'explique. Le syndrome de l'adaptation reconnaît trois composantes essentielles, une nerveuse, une surrénale et une rénale, auxquelles s'ajoutent des facteurs secondaires divers. Etudions chacun d'eux.

I. — La composante nerveuse :

L'organisme troublé dans son fonctionnement par des agents qui agissent sur lui et dont il n'a pas l'habitude, voit son centre végétatif hypothalamique alerté par des métabolites, en cas de stress externe (ou par voie nerveuse, en cas de stress émotif), envoyer des impulsions aux organes périphériques par le moyen des fibres autonomes. Une décharge d'hormones adrénergiques (adrénaline et noradrénaline), est provoquée par les nerfs splanchniques au niveau de la médullo-surrénale. Des filtres adrénergiques agissent directement sur les organes effecteurs (vaisseaux, glandes). Le résultat de cette excitation neurohormonale est la modification de contractilité des muscles lisses, la vaso-constriction périphérique et l'hypertension.

Cette dernière est augmentée par la déviation du

sang au niveau des reins, des glomérules corticaux vers la région juxta-médullaire, déviation que SELYE appelle « shunt » rénal. Il y a production d'hormone hypertensive rénale.

La réaction hypertensive est la réaction la plus importante de l'ensemble des réactions d'origine nerveuse au cours du syndrome de l'adaptation; c'est, en effet, elle qui menace le plus la vie en cas de stress violent.

II. — **Composante endocrinienne :**

Ces explications sur la composante nerveuse du syndrome de l'adaptation ne sont pas nouvelles; l'œuvre spécifique et essentielle de SELYE réside dans l'explication des relations hypophyso-surrénales.

L'hypophyse excitée par des métabolites arrivant de la périphérie, ou par l'intermédiaire du mésencéphale, abandonne la production des hormones non indispensables à la réaction de défense pour se consacrer à la production de corticotrophine.

Dans une seconde étape endocrine, cette hormone déclenche une hypersécrétion de deux groupes antagonistes d'hormones cortico-surrénales: les minéralocorticoïdes et les glycocorticoïdes. A partir de cet instant, l'organisme va subir, en fonction de celles-ci, des modifications, le rein y jouant un rôle par l'hormone hypertensive qu'il sécrète.

Voyons séparément les trois étapes du mécanisme endocrinien.

Nous nous attarderons plus spécialement sur la partie ayant trait à l'étape surrénale, point important de la théorie de SELYE.

1° L'ETAPE HYPOPHYSAIRE.

Le « stress » produit un changement d'orientation dans la production hormonale de l'hypophyse. SELYE

appelle ce changement un « shift ». Il y a disparition complète de somatotrophine, gonadotrophine et tyrotrophine; par contre, la production de corticotrophine devient très élevée.

Au sujet de cette corticotrophine, un problème a été initialement soulevé. On s'est demandé pourquoi l'hormone utilisée en clinique l'A.C.T.H. (adrénocorticotrophic-hormone), qui est l'équivalent, ainsi qu'on l'a pensé du moins, de la corticotrophine, a une action sur les surrénales uniquement gluco-corticoïdes (sécrétion de cortisone et composé F). Y aurait-il une seconde A.C.T.H.? ou une substance activatrice de l'A.C.T.H.? Selye, cherchant à résoudre le problème, découvrit que certains extraits hypophysaires bruts, obtenus par lyophylisation, ont une action indiscutable de stimulation minéralo-corticale, et que cette action est très augmentée si on injecte simultanément, au sujet, une petite dose d'A.C.T.H. Cette observation lui suggéra l'idée de l'existence probable dans l'hypophyse d'un facteur qu'il appelle « facteur X », capable de modifier dans le sens minéralo-corticotrophique l'action de l'A.C.T.H.

La solution resta ainsi hypothétique jusqu'au jour où Selye détermina que l'apparition de minéralocorticoïdes est conditionnée par la présence, dans l'organisme, d'une substance analogue à l'hormone de croissance ou hormone somatotrophique hypophysaire, ou encore S.T.H., jointe à l'A.C.T.H., cette dernière étant toujours indispensable. Avec de la S.T.H. électrophorétiquement pure, Selye (1951), a pu démontrer l'effet minéralocorticotrophique de cette substance en présence d'A.C.T.H. (H. Selye « la production de la néphrosclérose maligne de la périartérite noueuse et de la maladie hypertensive par l'hormone somatotrope » *Britsch. Médic. Journ.* 1951, n° 4761, 263).

Ceci admis, il semble, de toutes façons, que l'hypo-

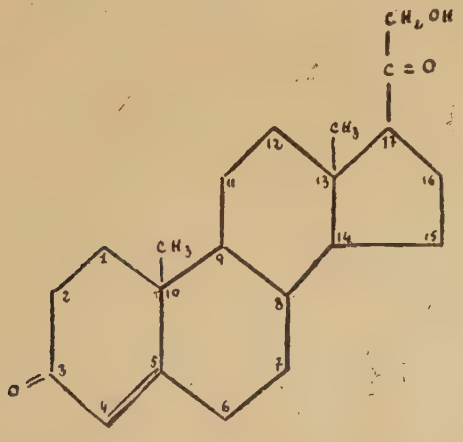
physe, sous l'influence du stress, soit capable de déclencher soit un stimulus glucocorticoïde, soit un stimulus minéralocorticoïde, soit encore les deux ensemble. De la proportion de S.T.H. et d'A.C.T.H. sécrétée par l'hypophyse, dépendra l'équilibre d'action des hormones corticosurrénales; la prépondérance de l'une sur l'autre sera toute la pathogénie des maladies de l'adaptation.

2° L'ETAPE SURRENALE.

Nous avons déjà relevé l'hypertrophie du cortex surrénal au cours du syndrome de l'adaptation. Elle se produit sous l'action conjuguée de l'A.C.T.H. et de la S.T.H. Le résultat de cette hypertrophie sera la production à forte dose de minéralo et glucocorticoïdes. Etudions ces deux groupes d'hormones, afin de comprendre leur rôle dans la genèse des symptômes de l'adaptation.

a) *Les minéralocorticoïdes.*

Les hormones minérales de la cortico-surrénale



Désoxycorticostérone

ont pour type la désoxycorticostérone; corticostéroïde à chaîne latérale en C_{17}, mais sans atome fixe sur le C_{11}. Elle règle l'équilibre des électrolytes et, dans une certaine mesure, le métabolisme de l'eau.

Son influence entraîne:

1°) l'augmentation de l'élimination rénale du chlorure de sodium (diabète sodique de la maladie d'Addison);

2°) la fuite de l'eau des espaces interstitiels vers les urines et vers l'intérieur des cellules, d'où hémoconcentration;

3°) la rétention du potassium déterminant ainsi une hyperkaliémie.

Son excès détermine:

— La rétention du sel et de l'eau, l'augmentation de la masse sanguine, d'où œdème et hypertension artérielle.

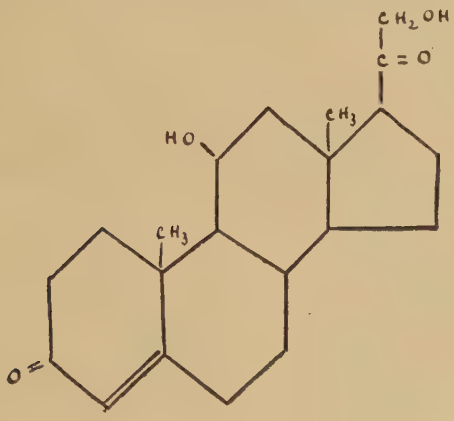
— La fuite du potassium par les urines, d'où hypokaliémie et parfois insuffisance cardiaque mortelle.

L'introduction artificielle d'hormones de ce groupe dans l'organisme détermine une réduction fonctionnelle de la glande. L'atrophie provoquée par l'acétate de désoxycorticostérone permet de penser qu'elle est sécrétée par la glomérulie.

A cette liste des propriétés du groupe des minéralocorticoïdes, il faut ajouter celle qui consiste dans une action de celles-ci sur l'activité endocrine du rein, par une stimulation des cellules des tubes contournés. Sous l'influence de cette action, le rein sécrète de la rénine, responsable à la longue de périartérite noueuse et d'artériosclérose. Notons, au passage, toute l'importance de cette action rénale, qui sera à la base de nombreuses maladies de l'adaptation.

b) *Les glucocorticoïdes.*

Les glucocorticoïdes sont des corticostéroïdes ayant une chaîne latérale en C_{17} et un atome d'oxygène en C_{11} sous forme d'un groupement cétone ou alcool. La



Corticostérone

cortisone appartient à ce groupe (17 hydroxy-11 déhydrocorticostérone). Ils tirent leur nom du fait qu'ils interviennent dans les phénomènes de néoglycogenèse.

D'une manière plus générale:

1) Ils favorisent la conversion des protides en hydrates de carbone;
2) Ils s'opposent à l'action de l'insuline freinant l'utilisation du sucre;
3) Ils augmentent les réserves glycogéniques du foie ainsi que la glycémie;
4) Ils augmentent l'élimination azotée dans les urines et déterminent un bilan azoté, négatif, quel que soit le régime;
5) Ils augmentent le catabolisme lymphoïde, ce qui provoque:
   a) une involution des organes lymphoïdes,

b) une baisse du nombre des lymphocytes et des éosinophiles du sang,

c) une augmentation des globulines;

6) Ils agissent sur la perméabilité des membranes.

Ces notions schématiques sur l'action des glucocorticoïdes sont à l'heure actuelle remises en cause et font l'objet de recherches nombreuses, comme d'ailleurs tout ce qui touche aux hormones corticosurrénales. Les glucocorticoïdes ont un rôle antiallergique et antihistaminique manifeste. On pense que c'est peut-être par lyse des protéines qui forment le complexe histamine-protéine.

Les dernières conclusions tirées des recherches faites dans le cadre « corticosurrénale et métabolisme protidique », tendent notamment à dire que malgré la multiplicité des travaux, l'étude de l'action du cortex surrénal sur le métabolisme des protides, paraît encore à ses débuts, parce que les données actuelles de la biochimie statique et dynamique des protides ne sont pas assez précises; les protéines constituant un groupe de composés dont les réactions d'identité spécifique sont longues, délicates et ne renseignant pas sur leur structure exacte; de plus, la nature exacte de la sécrétion cortico-surrénale est d'une connaissance incomplète; enfin, les corticostéroïdes appartiennent à une catégorie de grosses molécules très fragiles et les méthodes mises en œuvre pour les isoler sont insuffisantes.

Ce qui n'empêche pas certains auteurs de conclure que l'étude des relations entre le cortex surrénal et le métabolisme des protides, malgré sa difficulté, a déjà fait la preuve de son intérêt capital.

En ce qui concerne les hormones cortico-surrénales et le métabolisme des glucides, un certain nombre de notions que l'on croyait classiques voient leur exactitude mise en doute. Les conclusions sont que:

1) Dans le foie, le dépôt de glycogène est abaissé par

surrénalectomie, si l'animal d'expérience est privé d'apport glucidique depuis vingt-quatre heures. L'injection d'extrait cortico-surrénalien fait remonter le taux de ce même glycogène.

2) Le glycogène musculaire n'est pas touché par surrénalectomie.

3) Chez l'animal pancréatectomisé, le diabète est amélioré par surrénalectomie double.

Pourquoi les réserves de glycogène sont-elles mal assurées dans les capsules surrénales ? Deux hypothèses. Une déclare qu'il y a difficulté de transformation des protides en glucides; cependant, des expériences *in vivo* et *in vitro* font douter de cette hypothèse. L'autre dit que l'absorption des glucides est troublée: de sérieux arguments démontrent une action favorable des extraits de cortico-surrénale sur l'activité des phosphatases, la phosphorylation et même indirectement l'absorption (ce qui laisse entrevoir l'importance d'un dérèglement de la production hormonale des surrénales). D'autre part, les cortico-surrénales paraissent avoir une influence légère sur l'utilisation des glucides, influence probablement due à la facilité plus grande qu'elles apporteraient aux oxydations.

Devant ces actions multiples des glucocorticoïdes, on comprend, avec J.L. Camus, comment un excès de production de ces hormones, pendant les deux premières phases du syndrome de l'adaptation, s'oppose à l'anabolisme des tissus sains sans en modifier le catabolisme normal; ce dernier assure aux tissus lésés les éléments nécessaires à leur régénération et permet à l'organisme de tirer son énergie du glucose néoformé, sans recourir à une source extérieure. Ainsi, l'inappétence dans les maladies à leur phase aiguë prend-elle toute sa signification quand on considère l'apport de matériaux inutiles qu'elle évite à l'organisme.

c) *Antagonisme entre minéralo et glucocorticoïdes.*

L'administration d'acétate de désoxycorticostérone, minéralocorticoïde synthétique, détermine des troubles divers : hypertension avec néphrosclérose, hyalinose artérielle, lésions arthrosiques, augmentation des phénomènes allergiques et inflammatoires.

L'administration de glucocorticoïdes à forte dose n'entraîne pas de lésions analogues; injectées en même temps que les minéralocorticoïdes, elles diminuent et même suppriment l'action de ces derniers.

Ce qui conduit à penser à une opposition d'action entre ces deux groupes d'hormones. Cette opposition n'est cependant pas une règle générale; ainsi les lésions rénales par excès de désoxycorticostérone (distension des tubes contournés, hyalinisation des glomérules, albuminurie, cylindrurie), ne sont pas empêchées ou guéries par la cortisone, les glucocorticoïdes pouvant, par surcroît, à dose massive, produire des lésions rénales. Quoi qu'il en soit, il existe entre ces deux groupes d'hormones un antagonisme d'ordre histologique. La cortisone inhibe la prolifération excessive de tissu fibreux, la formation de dépôts protéiques intercellulaires (hyalinose, maladie du collagène, allergie) et la constitution d'un granulome autour d'une irritation locale; la désoxycorticostérone, au contraire, stimulerait ces proliférations granulomateuses et ces dépôts protéiques tissulaires.

L'équilibre eutrophique, pour l'organisme, entre ces deux ensemble d'hormones, est réglé par l'hypophyse, par l'intermédiaire de l'A.C.T.H. et de la S.T.H.

III. — **Composante rénale :**

Les minéralo-corticoïdes, agissant sur le rein, lui font sécréter de la rénine, substance hypertensive.

Celle-ci transforme en hypertensine active une prohormone inactive d'origine hépatique, l'hypertensinogène (globuline sanguine). Chez un sujet sain, un enzyme, l'hypertensinase, inactive rapidement l'hypertensine.

Le mode d'action des minéralocorticoïdes sur le rein est assez hyothétique; on pense, cependant, qu'ils agissent directement sur les tubes contournés, lesquels sont sans doute le siège de la sécrétion de rénine. De l'action des minéralocorticoïdes sur les tubes contournés résulte une sécrétion de rénine responsable de l'hypertension et consécutivement d'artériosclérose. Quand l'action des minéralocorticoïdes se prolonge assez longtemps, elle détermine des altérations irréversibles sur le rein. La cortisone, quelle que soit la dose employée, ne rétablit pas une situation normale; elle risque même, au contraire, d'aggraver la situation.

IV. — **Facteurs conditionnants secondaires :**

Un certain nombre de facteurs font augmenter ou diminuer la valeur des réactions, au cours du syndrome de l'adaptation, en agissant sur ses composantes hypophysaire, surrénale ou rénale.

Les régimes riches en protéines font croître la sécrétion hypophysaire minéralocorticotrophique (S.T. H.). Les irritations chimiques locales, comme les vésicants, donnent plus d'ampleur à l'action fibroplastique et « hyalinisatrice » des minéralocorticoïdes. Les régimes salés augmentent la sensibilité du rein aux minéralocorticoïdes; les stéroïdes rénotrophiques, notamment la testostérone, la diminuent.

D'autre part, on pense aussi que les produits endogènes résultant du métabolisme, jouent un rôle au même titre que les substances introduites dans l'organisme par voie digestive. Ce qui laisse deviner combien peu-

vent être différentes les réponses de l'organisme dont le métabolisme dépend de facteurs multiples.

Par ailleurs, il est évident que l'action spécifique de l'agent « stressant » sera un facteur qui additionnera souvent son action néfaste à la réaction d'alarme. Ainsi, les pyrogènes ou l'histamine, en déterminant une paralysie vasculaire, peuvent désensibiliser électivement le système artériel à l'action hypertensive de la rénine. Les microbes, les allergènes, les traumatismes mécaniques qui entrent en contact avec les tissus déterminent, à leurs dépens, la formation de tissu fibreux et granulomateux au même titre que l'excès de désoxycorticostérone.

Tous ces facteurs conditionnants jouent un grand rôle dans les troubles de l'adaptation et expliquent leur multiplicité en même temps que leur polymorphisme.

LES MALADIES DE L'ADAPTATION

L'équilibre heureux pour l'organisme, entre la sécrétion de minéralo et de glucocorticoïdes n'est pas toujours atteint. Il peut y avoir prédominance d'un groupe sur l'autre. SELYE avait commencé par classer comme « maladies de l'adaptation » tous les troubles qui résultaient d'un excès d'hormone à tendance minérale dans l'organisme. Aujourd'hui, ces maladies sont groupées en deux catégories, d'une part les maladies par hypoadaptation (l'organisme dispose alors d'une énergie insuffisante pour opposer à ce qui trouble son fonctionnement normal une résistance efficace), d'autre part, les maladies par hyperadaptation (l'organisme se défendant avec énergie oriente son activité vers une production surabondante et désordonnée de corticoïdes).

I. — **Les maladies par hypoadaptation :**

Si le mécanisme hypophyso-surrénalien est bloqué, il n'y a pas de réaction de défense, la phase de choc est prédominante, il y a hypothermie, hypotension, hypoglycémie, hypochlorémie, hémoconcentration; la phase de contre-choc se manifestant à peine. Dans les maladies infectieuses, comme la diphtérie, la typhoïde, on trouve des hémorragies surrénaliennes qui gênent l'adaptation de l'organisme ou même en suppriment toute possibilité.

Ces manifestations par carence sécrétoire hypophyso-cortico-surrénale sont justiciables d'un traitement par l'hormone corticotrope, ou par les stéroïdes cortico-surrénaux (désoxycorticostérone et corticostérone), bien que l'acétate de désoxycorticostérone (D.O.C.A.), dans le choc, ne soit pas toujours d'une action favorable. Peut-être s'agit-il d'une question de dose, car la désoxycorticostérone a donné de bons résultats dans le traitement du choc post-opératoire et post-traumatique (Romani, Recht, 1948; Romani, 1950), du coup de chaleur (Schlegel, 1941), d'états toxi-infectieux (Malato, Bamberger et Zell, 1936; Brodin, 1941) et des brûlures (Crasweller, Farmer Frant, Mc Laclin, 1950).

Certains accidents de la grossesse seraient aussi dûs à une carence d'adaptation; différents auteurs considérant la grossesse comme une adaptation (Hovel Ezes, Congrès de gynécologie et d'obstétrique de Strasbourg, 1948), les phénomènes de gestation se trouvant sous la dépendance d'un fonctionnement hypothalamo-hypophyso-surrénalien.

La défaillance de la thyroïde au cours du « stress » peut entraîner l'effondrement de l'adaptation avec choc et mort en hyperthermie (Mahaux, 1947; Romani, 1949-51): c'est le « choc hypothyroxinémique » de J.

D. ROMANI; la thyroxine, dans ce cas, peut avoir des effets heureux; il a été constaté, également, que la cortisone et l'A.C.T.H. ont une influence favorable, tant expérimentalement que cliniquement.

II. — **Les maladies par hyperadaptation :**

Dans l'œuvre de SELYE, les maladies par excès d'adaptation constituent une partie bien plus importante que les maladies par hypoadaptation; elles forment un ensemble qui est d'ailleurs plus nettement du ressort du syndrome de l'adaptation que la précédente; elles sont sous le signe des minéralocorticoïdes. SELYE les a décrites à la suite d'observations expérimentales ayant trait à l'action exercée par de fortes doses de minéralocorticoïdes sur des organes normaux.

Les manifestations d'hyperadaptation résultent du déséquilibre entre la production d'A.C.T.H. et de S. T.H. et, corrélativement, du déséquilibre des hormones surrénales à action minérale et glucidique. D'une manière plus générale, un excès de minéralocorticoïdes ou de glucocorticoïdes entraîne des troubles d'hyperadaptation.

SELYE a surtout étudié la question sous l'angle minéralocorticoïde, mais nous dirons avec J.D. ROMANI, qu'il ne suffit pas d'envisager un simple excès dans la sécrétion des hormones surrénales minéralotropes, car une surproduction de glucocorticoïdes provoque aussi des troubles graves. Certaines formes d'amygdalites aiguës et d'adénophaties peuvent être sous la dépendance directe d'une action glycocorticoïde trop intense sur le tissu lymphoïde. De même, le syndrome de Cushing a été révélé par ALBRIGHT (1943) comme étant sous la dépendance d'un hyperfonctionnement cortico-surrénal portant sur l'hormone protéino-glucidique (sugar hormone ou cortisone). Ce syndrome

peut être reproduit expérimentalement par administration à forte dose d'A.C.T.H. ou de cortisone. De même, les cicatrisations retardées, les désunions des cicatrices, seraient sous la dépendance de l'hormone glyco-régulatrice, dont le pouvoir de désamination à l'égard du collagène pourrait être aggravé par une surcharge en thyréostimuline.

Par ailleurs, on peut imaginer tout ce qui peut se produire lorsque l'organisme est submergé de glycocorticoïdes, sachant qu'ils commandent, dans une certaine mesure, l'hyperglycémie, la glyconéogenèse, l'hyperchlorémie, la libération des γ globulines, l'élévation du rapport acide urique sur créatinine, la production par la rate des splénines A et B de UNGAR (substances coagulantes) ; sachant aussi qu'ils tendent d'une manière plus générale à inhiber les réactions de défense exagérées du mésenchyme, lesquelles sont favorisées par les minéralocorticoïdes.

Cependant, les lésions dues aux surcharges en minéralocorticoïdes sont mieux connues et bien mises en évidence, tout au moins sur le plan expérimental.

SELYE et de nombreux chercheurs ont reproduit expérimentalement, chez le rat, des périartérites noueuses, des lésions de myocardite ressemblant aux nodules fibreux d'Aschoff et des néphrosclérose hypertensives par injections massives de désoxycorticostérone. De la même manière furent obtenues des hypertensions artérielles, des ruptures vasculaires cérébrales suivies d'hémiplégie, des arthrites. Ces lésions apparaissaient d'autant mieux que l'administration d'hormone était accompagnée d'un régime salé, la désoxycorticostérone voyant son action renforcée par le chlorure de sodium. Le remplacement du chlorure de sodium par le chlorure d'ammonium montre que cette synergie est due au sodium. Chez l'homme, la néphrosclérose et l'hypertension artérielle sont des affections assez répandues et il

est possible qu'elles résultent d'une adaptation viciée au profit des minéralocorticoïdes. Selon Weiss, corroborant cette hypothèse, on a pu voir se développer un état hypertensif, ou des lésions athéromateuses, à la suite d'états de souffrance prolongée de l'organisme, ou à la suite de traumatismes émotionnels, autant de « stress » auxquels l'organisme a répondu par une hyperadaptation. Depuis longtemps, d'ailleurs, au cours d'états hypertensifs, d'origines diverses, on a remarqué une activité accrue de la sécrétion des surrénales (Chauffard, Laroche, Grigaut, 1912; Weltmann, 1913; Knack, 1915), avec augmentation de la teneur de ces glandes en cholestérol et en lipides. Du reste, le cholestérol est à la base des sources hormonales de la cortico-surrénale.

Admettant, avec Selye, que l'apparition des minéralocorticoïdes est conditionnée par la présence d'une substance analogue à l'hormone de croissance ou hormone somatotrophique hypophysaire ou S.T.H. jointe à l'A.C.T.H., il était intéressant de voir ce qu'un apport de cette hormone en excès dans l'organisme pouvait déclencher. C'est ce qui fut réalisé par Selye lui-même. A l'aide de cette hormone, dont la pureté a été vérifiée par électrophorèse, Selye détermine sur des femelles de rat, sensibilisées par une néphrectomie unilatérale et par un régime hyperchloruré, une périartérite noueuse pancréatique, et de l'hypertension artérielle. Le type de ces manifestations toxiques est comparable à celui que Selye avait identifié en soumettant des rats à un excès d'acétate de désoxycorticostérone ou à un extrait pituitaire antérieur lyophylisé en excès. L'action toxique sur le rein et le système cardio-vasculaire de la S.T.H. est contrecarré par l'administration de corticostérone à la dose capable de produire une atrophie surrénale. Par ailleurs, la S.T.H.

augmente la sensibilité du rat à la production d'arthrite rhumatismale, qui est elle-même inhibée par la corticostérone. Autant d'actions qui laissent entrevoir le rôle de la S.T.H. et, indirectement, celui de l'hypophyse dans les maladies par hyperadaptation.

Les rhumatismes, dans ce groupe de maladies de l'adaptation, occupent une place importante. Ces affections, dont les origines ont fait l'objet de nombreuses théories (nerveuse, vitaminique, microbienne directe ou indirecte par allergie...) sont aujourd'hui très discutées dans le cadre de l'adaptation. Sur le plan expérimental, des injections massives de désoxycorticostérone déterminent facilement des arthrites rhumatismales. Ceci est bien défini et classé. Mais sur le plan clinique, il est difficile de mettre d'une façon certaine en évidence la présence dans le sang de minéralocorticoïdes à doses anormalement élevées. Ce qui n'a pas empêché de combattre, avec bonheur, différentes sortes de rhumatismes (rhumatisme articulaire aigu, polyarthrite chronique évolutive, ...) à l'aide de cortisone ou d'A.C.T.H. antagoniste des minéralocorticoïdes. Les affections traitées et guéries réapparaissent souvent dans certains cas, traduisant un rôle passager, uniquement palliatif de ces hormones, et la déficience unilatérale de la surrénale incapable de sécréter des glucocorticoïdes pour établir l'équilibre endocrinien avec les minéralocorticoïdes, dont l'existence est prouvée, indirectement, par la présence même des troubles que l'on cherche à combattre.

Ceci donne un aperçu des limites du champ d'action de ces hormones, mais n'enlève rien à la valeur des idées de SELYE, qui continuent à former dans le domaine des affections rhumatismales une hypothèse de travail utile.

III. — Classification des maladies de l'adaptation :

Selon J.D. Romani, sans prétendre à énumérer toutes les maladies que l'on pourrait supposer de l'adaptation, nous pouvons dresser le tableau suivant:

Maladies par hypoadaptation	Maladies par hyperadaptation
Déficit en corticoïde.	*Minéralocorticoïdes:*
Choc traumatique.	Hypertension artérielle.
Choc obstétrical.	Néphrosclérose.
Maladie post-opératoire.	Périartérite noueuse
Mal des rayons X.	Arthroses.
Syndrome toxique des brûlés.	Rhumatisme articulaire aigu.
Syndrome de broiement.	Angine de poitrine.
Syndrome malin des maladies infectieuses	Syndrome de Waterhouse-Friederischen.
Coup de chaleur.	Toxémie de la grossesse.
Troubles par inhibition des avortements provoqués.	Maladie du collagène.
Maladie coeliaque.	Fibrose.
	Nécrose fibrinoïde.
	Phénomènes allergiques.
	Néphrite aiguë.
	Glycocorticoïdes:
	Appendicite aiguë.
	Amygdalite aiguë.
	Diabète.
	Syndrome de Cushing.
	Adénopathies.

Et l'on retiendra que les affections suivantes sont justifiables d'un traitement par l'A.C.T.H. ou la cortisone:

Agranulocytose.	Lymphosarcome.
Affections allergiques.	Maladie de Hodgkin.
Asthme.	Maladie sérique.
Arthrite goutteuse.	Néphrose.
Arthrite rhumatoïde.	Névrodermite.
Anémie hémolytique.	Névrite rétrobulbaire.
Blépharite.	Périartérite noueuse.
Choroïdite.	Pneumonie (pneumocoque).
Conjonctivite saisonnière.	Psoriasis.
Colite ulcéreuse.	Rhinite allergique.
Dermite atypique.	Rhinite vasomotrice.
Dermatomyosite.	Rhumatisme articulaire aigu.
Eczéma.	Sensibilisation médicamenteuse.
Erythème polymorphe.	Syndrome de Lœffler.
Hypoglycémie spontanée.	Spondylite.
Iritis.	Tuberculose laryngée.
Iridocyclite.	Urticaire.
Kératite.	Uvéite.
Leucémie.	Zona.
Lupus érythémateux.	Toute fièvre.

Mais que, par contre, ces deux hormones peuvent être responsables de:

— L'œdème aigu du poumon,
— La diminution de résistance aux infections,
— L'ascite.

Enfin, par suppression de la fièvre, elles peuvent voiler dangereusement la symptomatologie de certaines maladies.

LA CRITIQUE DU SYNDROME GENERAL DE L'ADAPTATION

Il est certain que les hypothèses de SELYE se sont traduites par des résultats positifs dans le traitement de nombreuses maladies et, qu'en Amérique, elles font partie d'un ensemble de notions physiopathologiques admises depuis longtemps. Cependant, elles n'ont pas manqué de susciter de nombreuses critiques dans leur forme et dans leur fond.

F. BORDET (1), reproche aux promoteurs du syndrome de l'adaptation d'augmenter le « jargon » médical déjà abondamment fourni et de donner aussi bien au substantif syndrome qu'à celui d'adaptation une signification défectueuse, voire fausse, soulignant de plus, que la marge ne doit pas être grande entre syndrome de l'adaptation et certains états comme l'anaphylaxie et l'allergie.

D'autres auteurs (2) envisagent un examen de fond dans lequel ne s'attardant pas à des questions de vocabulaire, ils mettent en cause directement les bases même du syndrome de l'adaptation: « La désoxycorticos-

(1) *Presse Médicale*, 17 janvier 1951.
(2) F. Coste, P. Galmiche, F. Delbarre, Paris, *Presse Médicale*, 11 avril 1951.

térone supposée rhumatogène est-elle réellement une hormone surrénale ? ». Le mécanisme régulateur de la sécrétion cortico-surrénale peut-il se relâcher au point de permettre la production d'un état hyperhormonal ou dyshormonal qui serait la cause des maladies de l'adaptation ? ».

Deux points qui, parmi bien d'autres, peuvent alimenter une discussion fort longue et épineuse remettant en question non seulement la physiologie des surrénales mais les disciplines qui la conditionnent comme la chimie organique et biologique.

Sayers dit, à propos des vingt-huit stéroïdes isolés de la surrénale: « Magnifique travail des biochimistes mais d'un bien maigre secours pour le physiologiste ». On ne sait pas, en effet, d'une manière certaine, dans quelle mesure tous ces stéroïdes sont ou ne sont pas des intermédiaires dans la synthèse naturelle des véritables hormones corticales; on ignore si elles ne seraient pas des artefacts, ce qui serait tout à fait déconcertant: Haines et Colt ont montré, en 1949, que les techniques habituelles d'extraction influaient sur la composition de l'extrait stérolique définitif; ainsi des surrénales gelées rapidement, après la mort, livrent à l'extraction beaucoup plus de 17 hydroxycorticostérones que les glandes abandonnées seulement quelques heures, sans précautions.

Après avoir émis des doutes sur la nature même des hormones cortico-surrénales, F. Coste, P. Galmiche et F. Delbarre demandent des éclaircissements sur la régulation de leur production. Ils veulent savoir si le système qui y préside est susceptible d'un dérèglement tel qu'une grande quantité d'hormones puisse être libérée sans besoin dans l'organisme et déclenche les maladies de l'adaptation; ils sollicitent des explications sur la sécrétion d'hormones cortico-surrénales, en temps normal et en cas d'agression.

Quand l'organisme se trouve dans un parfait état d'équilibre, les cortico-surrénales sécrètent une quantité d'hormones qui satisfont à ses besoins, sous l'influence d'une sécrétion d'A.C.T.H. régulière, conditionnée, elle-même, par la quantité d'hormone cortico-surrénale en circulation: c'est une sorte d'auto-régulation surrénale-hypophyse. L'effet du « stress » est d'accélérer le rythme d'utilisation cellulaire de l'hormone cortico-surrénale; le taux de celui-ci baissant, la sécrétion d'A.C.T.H. augmente proportionnellement, palliant immédiatement l'hypocorticisme dû au stress. L'hyperactivité hypophysaire dure donc autant que le stress qui lui a donné naissance, mais pas davantage. A partir de cela, SAYERS conclue même que la régulation, en quelque sorte automatique à la demande de la fonction cortico-surrénale, protège l'organisme contre tout apport inconsidéré d'hormone cortico-surrénale. C'est là, évidemment, un argument majeur contre les hypothèses de SELYE. Seulement, ce dernier n'admet pas que seul le taux de l'hormone cortico-surrénale en circulation règle la sécrétion d'A.C.T.H. à partir de l'hypophyse. La régulation hormono-hypophysaire ne corrigerait, selon lui, que les agressions mineures, les agressions importantes mettant en jeu une régulation plus complexe de nature nerveuse. Selon HUME et WITTENSTEIN, le stress alerterait, par voie médullaire, un centre hypothalamique de la région du noyau paraventriculaire, lequel exciterait l'hypophyse, par voie humorale générale. L'agent humoral serait, pour certains, l'adrénaline. Mais SAYERS, LONG, GELLHORN, ne le pensent pas, la considérant tout simplement comme un agent agresseur. L'adrénaline, en effet, n'améliore pas la situation dans les cas de rhumatisme articulaire aigu ou de polyarthrite chronique évolutive, au contraire de l'A.C.T.H.; pendant que l'A.C.T.H. crée un hypercorticisme heureux, l'adrénaline fait accroî-

tre les besoins de l'organisme en hormone corticale, si bien qu'il n'y a rien de changé et que le taux de l'hormone surrénale reste semblable à ce qu'il était avant l'injection.

Les conclusions de F. Coste, P. Galmiche et F. Delbarre sont qu'il faudrait, dans les maladies de l'adaptation, établir la production de quantités anormalement élevées de corticoïdes dans l'organisme des sujets chez lesquels l'hypercorticisme laisse inutilisée une certaine quantité d'hormones cortico-surrénales, responsables des troubles de l'adaptation. Au reste, l'hypercorticisme n'a pas toujours été décelé. Enfin, l'origine minéralo-corticoïde des lésions hyperergiques n'est pas démontrée.

DEUXIÈME PARTIE

Maladies de l'adaptation en Médecine vétérinaire

LA MEDECINE VETERINAIRE ET LES IDEES DE SELYE

Que peut-on penser des idées émises par SELYE, transposées dans le domaine de la médecine vétérinaire ?

Nous avons pu constater que le syndrome de l'adaptation n'a pas échappé à de nombreuses critiques. A l'heure actuelle bien des travaux se font jour qui tendent aussi bien à infirmer, qu'à confirmer les hypothèses de SELYE. En d'autres termes, la question du syndrome de l'adaptation est en pleine évolution. Aussi ne serons-nous pas étonnés de constater que les pathogénies issues de ces nouvelles théories et les thérapeutiques en découlant n'ont encore connu, en médecine vétérinaire, qu'une extension très relative.

Il aurait été intéressant d'utiliser la cortisone et l'A.C.T.H. dans les multiples affections des animaux

domestiques, mais ces hormones coûtent cher, et les extraits cortico-surrénaux aussi. Or, chacun sait que la médecine vétérinaire est avant tout une médecine économique où la valeur du traitement est conditionnée par la valeur de l'animal traité. Il y a, bien sûr, des sujets dont la valeur est d'ordre sentimental, les chiens notamment; il y a aussi des chevaux de course dont la valeur marchande est grande et qui peuvent faire l'objet de traitements onéreux. Néanmoins, le champ d'action de cette thérapeutique est, actuellement, limité: On ne peut guère qu'avoir recours à des agents stimulants de la sécrétion cortico-surrénale, en attendant la vulgarisation commerciale de ces hormones, qui ne saurait tarder.

En dehors de ces considérations pratiques, les recherches vétérinaires se sont intéressées aux manifestations pathologiques des capsules surrénales. Elles ont abouti, de concert avec d'autres travaux dans le domaine endocrinien, à des conclusions qui, sous l'égide des idées du savant canadien, préparent la voie d'une thérapeutique nouvelle.

Les réactions histologiques du cortex surrénal devant certaines agressions, ont fait l'objet d'études expérimentales de plusieurs auteurs. C'est ainsi que Lombard, Pierre, de Boissezon et Oppetit ont décrit les phénomènes produits au niveau du cortex surrénal lors d'intoxications par le stovarsol et d'infection charbonneuse chez le cobaye. Dans une première phase, les glandes surrénales chargent au maximum leurs cellules spongiocytaires de leur produit de sécrétion; la couche glomérulaire s'amincit, la spongieuse s'hypertrophie, la fasciculée ne subissant pas de transformation. Dans une seconde phase, il se produit une vacuolisation de l'ensemble de la fasciculée et de quelques cellules de la réticulée. Dans un troisième stade, les sécrétions emmagasinées sont libérées. Les cellules de la spongieu-

se sont vidées les premières, avant celles de la fasciculée. Dominant tout cet ensemble de transformations, une congestion générale vient apporter à la surrénale les matériaux que nécessite son activité accrue.

Dans le champ pratique de la clinique, nous pouvons considérer, avec R. Florio, de multiples maladies dans le cadre du syndrome de l'adaptation. La pneumonie, la bronchopneumonie du chien et du cheval, la maladie de Carré, la fluxion périodique du cheval, les leucémies chez le chien et les bovins, certaines formes d'eczéma chez le chien, la myoglobinurie paroxystique du cheval, etc..., pourraient relever d'un déséquilibre hormonal et n'être, en réalité, que des symptômes divers d'un processus morbide identique.

Contentons-nous de voir d'un peu plus près, à la lumière de quelques observations, celles qui s'intègrent le mieux dans les schémas de Selye:

1° Le groupe des maladies entrant dans l'ensemble du syndrome puerpéral, à savoir la fièvre vitulaire, l'acétonémie des vaches laitières et la tétanie d'herbage, bien que cette dernière ne soit pas, à proprement parler, une névrose vitulaire mais une névrose pseudo-vitulaire;

2° La corticoépinéphrose calcifiante du chat;

3° Les rhumatismes.

La fièvre vitulaire :

La fièvre vitulaire, ou fièvre puerpuréale, ou paralysie puerpuérale et vitulaire, est une affection caractérisée par un hypofonctionnement du système nerveux évoluant sous forme parésique ou paralytique et, parfois, sous forme comateuse ou brièvement éclamptique.

On s'est demandé souvent ce qui présidait à sa naissance. Aussi de multiples théories pathogéniques

ont vu le jour. « On invoqua tour à tour l'anémie cérébrale (Frank), l'infection, l'autointoxication d'origine rénale (Saint-Cyr et Videt, Lucet), le foie (Delmer), l'utérus (Lafosie, Hartenstein), la mamelle (Hutyra et Marek), la caséine (Van Goidsenhouen); aucune de ces conceptions n'a résisté à la critique » (Liégeois).

A l'heure actuelle, les recherches cliniques ont montré l'existence de troubles humoraux, résidant dans un déséquilibre ionique minéral: on assiste à une baisse de taux calcique sanguin. Little et Whright notent des chutes allant de 20 à 60 % du taux normal. Sjollema, étudiant quarante cas de fièvre vitulaire, trouve une moyenne de 60 milligrammes de calcium par litre de sang au lieu de 100 à 110 milligrammes, l'ionisation calcique passant pour sa part de 15,5 à 4,4 milligrammes.

Devant ces résultats et après la constatation de l'inanité des différentes explications sur l'origine de cette affection, plusieurs auteurs pensèrent à faire intervenir une carence endocrinienne. Seckles déclarait que l'hypocalcémie rencontrée au cours de la fièvre vitulaire était due à une insuffisance pluriglandulaire à point de départ hypophysaire. G. Bagedda, tout récemment, dit que le syndrome puerpuéral fait partie intégrante du syndrome de l'adaptation de Selye. L'antéhypophyse en hypofonctionnement passager fait baisser le taux des sécrétions surrénales, ce qui entraîne un déséquilibre ionique minéral et cela d'autant plus facilement que le calcium sanguin est déjà fortement diminué par les cellules sécrétrices de la mamelle qui l'utilise pour le faire passer dans le lait.

L'abaissement de la résistance générale est la cause déterminante de l'affection; elle ralentit la sécrétion hypophysaire; la sécrétion lactée arrivant par surcroît pour mobiliser le calcium, l'organisme est vaincu. Le

fait de supprimer la fuite de calcium en empêchant la sécrétion lactée momentanément donne à l'hypophyse le temps de récupérer un fonctionnement normal pour pouvoir à nouveau régulariser l'équilibre physiologique.

Il s'agirait ici d'une maladie par hypoadaptation, le désordre dans l'équilibre minéral sanguin étant dû à une carence et non à une hyperactivité surrénale. Et cela bien que GARM ait pu constater une hypertrophie corticale et hypophysaire, car ces hypertrophies peuvent fort bien n'être que des vestiges d'un premier essai de défense de l'organisme.

L'acétonémie :

L'acétonémie est une affection rencontrée plus spécialement chez la vache laitière; elle est caractérisée par une production exagérée de corps cétoniques avec troubles digestifs (inappétence, parésie des réservoirs gastriques) et troubles nerveux (apathie, paralysie); l'ensemble est dominé par un syndrome humoral important: acétonémie élevée (445 mmg [VŒGEL], 230 mmg [DUNEAU, HUFFMANN, TOBIN]), hypoglycémie (baisse de 50 % selon SJOLLEMA); les urines sont acides et riches en acétone: 5,78 gr % au lieu de 71 mmg (VŒGEL), 1,21 gr à 5,76 gr au lieu de 140 mmg (MEISTERS); la teneur en acide B-oxybutyrique s'élève de 4,29 gr à 16 gr au lieu de 315 à 436 mmg (MEISTERS), le lait contient aussi de l'acétone.

On peut également la classer dans la maladie de l'adaptation. En effet, pour certains il y a surproduction de corps cétoniques dans le sang due à des troubles digestifs, la décomposition de la cellulose par bacillus amylobacter donnant des corps cétoniques; pour d'autres, ce serait une intoxication glycoprive consécutive à une alimentation pauvre en glucides (SJOLLEMA). On est arrivé à penser que la régulation du métabolisme

glucidique était troublée. Connaissant le rôle des glucocorticoïdes dans le métabolisme glucidique, il n'est pas étonnant de voir employer les hormones surrénales pour traiter avec succès cette affection.

Dans quelle mesure l'acétonémie est-elle une maladie de l'adaptation et non pas une insuffisance surrénale stricte, directe ou indirecte, par l'hypophyse ? SHAUR et ses collaborateurs ont souvent constaté, sur des sujets morts d'acétonémie, une infiltration de polynucléaires et de cellules géantes dans le cortex surrénal, associée à une dégénérescence graisseuse du lobe antérieur de l'hypophyse. D'autres lésions ont été trouvées: nodules atrophiques et plages de dégénérescence du cortex surrénal, sclérose importante de la cortico-surrénale avec infiltration lymphocytaire de la pituitaire, kystes de l'antéhypophyse, atrophie du lobe antérieur de l'hypophyse, autant de faits qui plaident pour une maladie par hypoadaptation. Dans cette éventualité, ce qui tiendrait lieu de « stress », c'est la gestation, puis la production lactée. La phase de résistance s'achèverait lorsque les premiers symptômes d'acétonémie interviendraient.

La tétanie d'herbage :

La tétanie d'herbage est une névrose assez semblable, dans ses manifestations, à la fièvre vitulaire. Au même titre, elle pourrait être considérée comme une maladie de l'adaptation, dont le stress initial serait un ensemble de causes assez complexes; elle atteint plus particulièrement les vaches laitières dont l'alimentation, riche, a une teneur élevée en protides et en potassium. Ces facteurs rompent l'équilibre physiologique de l'organisme et finissent par entraîner un trouble grave du métabolisme calcique à la faveur de causes adjuvantes: nuit froide, temps humide, frayeur.

Les recherches humorales au cours de cette maladie ont donné des résultats qui montrent une certaine analogie avec ceux de la fièvre vitulaire. La calcémie est abaissée, elle passe de 100 à 65 mmg pour mille, parfois 41 mmg, l'ionisation calcique descend de 16,5 mg à 11,8 mg (chiffres un peu plus élevés que dans la fièvre vitulaire). Le taux de l'acide phosphorique reste normal, alors qu'il est abaissé dans la fièvre vitulaire. Le magnésium sanguin baisse de 23 mmg ‰ à 4,35 ‰ (21,9 dans la fièvre vitulaire) ; le magnésium ultrafiltrable passe de 12,4 mg à 3,5 mg.

Voici deux observations empruntées à MOUTAUX et se rapportant à des lésions des surrénales dans deux cas de tétanie d'herbage. Elles pourraient étayer l'hypothèse que nous formulons d'une origine surrénale directe ou indirecte de cette affection.

PREMIERE OBSERVATION

« A l'autopsie d'une vache morte de vertige d'herbe, nous avons trouvé les lésions suivantes: viande sèche et foncée, muqueuses jaunâtres, œdème gélatineux rouge brique dans le conjonctif et le péritoine. Le foie est atrophié, sclérosé et présente quelques taches hémorragiques sous-glissonniennes. Sur la coupe, on distingue de petites zones diffuses de couleur aubergine sur un fond de couleur gris jaunâtre.

Au microscope, on note une dégénérescence graisseuse centro-lobulaire très marquée, et de nombreux petits îlots de cellules nécrosées.

Sur les parathyroïdes, on peut noter l'hypertrophie des cloisons conjonctives, la formation de vésicules colloïdes, l'infiltration leucocytaire, autour des vaisseaux et l'existence de noyaux fibreux contenant dans leurs mailles épaisses des placards de cellules à gros noyaux fortement colorés, altérations banales chez les vieux animaux.

La lésion la plus importante se trouve au niveau de la surrénale droite. Cette glande est remplacée par une tumeur globuleuse encapsulée du volume d'une grosse pomme.

La surface de section présente trois zones différentes: la première très réduite, sous forme d'un éperon qui fait saillie à la surface de la tumeur et qui représente les restes de la glande. La seconde plus importante, de couleur jaune sale, de consistance grenue, molle et homogène. Et enfin, la troisième et la plus importante, en continuité avec la précédente, de couleur plus foncée, parsemée de taches hémorragiques et hérissée d'une infinité de grains calcaires que le doigt perçoit aisément. La teneur de consistance encéphaloïde laisse transsuder un suc très abondant.

L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un cortico-surrénalome hémorragique et calcifié ».

DEUXIEME OBSERVATION

« Il s'agit également d'une vache morte de tétanie après avoir présenté un semblant de guérison à la suite du traitement calcique.

Voici ce que nous avons trouvé à l'autopsie. L'uretère gauche à partir de son origine et sur une longueur de 20 à 25 cm est englobé dans un manchon de tissu néoformé, dont le volume va croissant en se rapprochant du rein. Ce manchon vaguement aplati de dessus en dessous, de forme très irrégulière et sans limites bien précises avec le péritoine et le conjonctif environnant, comble le hile du rein, s'immisce entre le bassinet et le parenchyme rénal, inonde les espaces interlobulaires et envahit une partie de la capsule d'enveloppe, en particulier au niveau de la surrénale.

Le néoplasme est constitué par un tissu très homogène, jaune rosé, sans piqueté hémorragique, à coupe molle mais différente et à suc abondant.

Sur une coupe sagittale du rein, le tissu néoplasique semble former, entre le bassinet et les lobules, une zone de parenchyme supplémentaire, mais il n'y a aucune continuité entre le tissu rénal et celui du néoplasme. Il n'y a donc pas tumeur du rein, mais tumeur du conjonctif intra et péri-rénal.

De nombreux ganglions lymphatiques abdominaux sont hypertrophiés, bosselés et présentent, sur la coupe, des noyaux de tissu semblable à celui qui constitue le néoplasme.

Il existe enfin sur le mésentère et le péritoine une assez grande quantité de nodules du volume d'une noisette et d'aspect identique.

La surrénale, en partie incluse dans la tumeur, est atrophiée et présente sur la coupe plusieurs petites cavités sphériques à parois lisses et semblables à de petits kystes.

Au microscope, la cortico-surrénale a un aspect en écumoire tout à fait curieux. Les amas cellulaires, très raréfiés, laissent entre eux des lacunes extrêmement nombreuses et vastes qui donnent au tissu une apparence polykystique. Ces lésions sont particulièrement nettes dans le cortex de la surrénale, qui se montre presque entièrement en état de dégénérescence et de nécrose.

La glomérulie est la moins atteinte; cependant, on note déjà, dans sa partie profonde, une tendance à l'homogénéisation du cytoplasme et une moindre colorabilité du noyau. Les cellules à cytoplasme, très acidophiles, sont fortement hypertrophiées et tendent à s'isoler les unes des autres. Dans la plus grande partie des éléments, la structure réticulée du cytoplasme a complètement disparu et celui-ci est réduit à une masse homogène très acidophile, dans laquelle le noyau n'est plus représenté que par quelques débris chromatiques à peine colorables. Rarement, dans quelques-unes de

ces cellules très hypertrophiées, on peut encore déceler quelques vacuoles lipoïdiques, mais la cellule est déjà dans un état de dégénérescence très avancé.

Le néoplasme, les nodules péritonéaux et ganglionnaires sont constitués par du tissu lymphoïde.

En résumé, la lésion surrénale est très curieuse et peut être en relation avec un épuisement de la fonction antitoxique du cortex. Les autres lésions peuvent être rapportées à un lymphosarcome, mais on peut se demander aussi si ce n'est pas seulement des lésions de lymphomatose, les deux processus ayant entre eux des rapports étroits. (LESBOUYRIES) ».

Et MOUTAUX de conclure: « Le fait le plus saillant de ces deux observations est l'existence de lésions surrénales graves accompagnant deux cas de tétanie, et quoiqu'il puisse s'agir de simples coïncidences, l'on est naturellement porté à penser qu'il existe un rapport de cause à effet entre les lésions observées et l'affection en cause ».

L'auteur est, de la sorte, conduit à traiter des cas de fièvre vitulaire par l'adrénaline et... à n'obtenir que des résultats variables, ce qui ne nous étonne pas, l'adrénaline ne jouant que le rôle dévolu à tout agent de choc, ainsi que nous l'avons déjà vu. De plus, si les extraits corticaux, employés dans la même occasion, n'ont pas donné de résultat, il n'est pas impossible que soit intervenue une question de dose et de produit.

Puis, il poursuit une question qui coïncide par plusieurs points avec les données du syndrome de l'adaptation:

« Il paraît prématuré de soutenir que la fièvre vitulaire ou la tétanie ne sont que la manifestation d'une insuffisance surrénale aiguë. Cette théorie, quoique logique, nous paraît trop exclusive. Il faut donc chercher une autre explication au rôle possible des lésions surrénales dans la pathogénie du vertige d'her-

be et des affections vitulaires. Selon les conceptions modernes sur les maladies de la civilisation animale, remarquablement synthétisées par LESBOUYRIES, les affections vitulaires et pseudo-vitulaires seraient la manifestation d'une intoxication latente entretenue par un régime alimentaire mal équilibré, qui créerait au sein du milieu intérieur un déséquilibre minéral profond. Cet état d'instabilité humorale serait susceptible de se transformer en une crise d'intoxication aiguë sous l'influence de causes occasionnelles déterminant un changement brusque de l'état physiologique: parturition, voyage en chemin de fer, changement de régime alimentaire. Cette théorie ne satisfait pas entièrement l'esprit; en effet, tous les animaux présumés en état d'intoxication latente et soumis aux causes déterminantes habituelles, ne contractent pas forcément la tétanie ou la fièvre vitulaire. Quelle est donc l'étincelle qui transforme en crise d'intoxication aiguë le déséquilibre humoral existant ?

Tout le monde est d'accord pour admettre que les affections vitulaires sont des auto-intoxications. Or, tout individu physiologiquement sain est normalement pourvu d'organes destinés à assurer largement la fixation et la neutralisation des déchets toxiques d'origine endogène. Une auto-intoxication ne peut donc se concevoir sans une insuffisance des organes antitoxiques. Un individu ne peut s'intoxiquer lui-même que s'il est porteur d'une lésion des organes chargés de la fixation et de l'élimination des poisons ».

L'on devine la pensée de l'auteur qui veut nous conduire à l'idée d'une carence des organes antitoxiques. Il poursuit, en effet: « Et c'est précisément ce qui semble se produire dans les affections que nous avons en vue, puisque les principales lésions se rencontrent sur les surrénales, le foie, les reins, c'est-à-dire sur les glandes qui par excellence ont le rôle d'arrêter les molécules toxiques, de les transformer ou de

les éliminer. Cette notion d'une lésion ou d'une insuffisance préexistante qui serait à la base d'un facteur prédisposant individuel, n'est envisagée par aucune théorie ».

En d'autres termes, n'est-ce pas à quelques points près, ce qui est dit dans la théorie de SELYE, avec ceci de particulier que MOUTAUX suppose, à la base des affections vitulaires une déficience des surrénales due à des lésions, lésions qui ne sont pas nécessairement trouvées dans la maladie-type de l'adaptation ? Il est évident que, dans cette éventualité, ces lésions ne seraient pas toujours primitives et qu'elles pourraient bien être le fait de l'adaptation même, ce qui nous ramènerait complètement dans le domaine du syndrome de l'adaptation.

En conclusion, si l'on transpose les conceptions de MOUTAUX dans le cadre SELYE, toutes les affections vitulaires et pseudo-vitulaires seraient dues à une carence surrénale chez les animaux physiologiquement surmenés; chez ceux-ci, l'équilibre organique est, à l'encontre de ce qui se passe chez les autres, facilement rompu, pour des raisons individuelles, par l'entrée en scène de simples facteurs externes et banaux.

Corticoépinéphrose calcifiante :

On rencontre chez les félidés une affection qui se traduit par une formation de nodules calcaires dans le cortex surrénal: la corticoépinéphrose calcifiante. H. DRIEUX et G. THIÉRY en ont fait une étude, en 1943, sur des chats que les restrictions alimentaires de l'époque obligeaient à sacrifier. Ces auteurs révèlent la présence, dans le parenchyme de la surrénale, de nodules indurés. Ils rapportent des observations qui montrent encore comment un déséquilibre alimentaire peut déterminer des troubles trophiques généraux, qui retentissent sur les surrénales, car les sujets d'expérience ont été soumis à des régimes hautement anormaux.

H. Drieux et Thiéry relatent leur observation de la manière suivante: Du point de vue macroscopique, la surrénale est pratiquement normale; dans 10 % des cas, sa surface est granuleuse, sa section est difficile à cause des concrétions qu'elle contient, concrétions de dimension d'une tête d'épingle, pouvant même n'être qu'à peine perceptibles, mais si nombreuses qu'elles se sont en quelque sorte substituées au tissu glandulaire. Le siège de ces granulations est uniquement la couche corticale et les deux glandes sont atteintes. Les concrétions sont de petites pierres arrondies, blanc grisâtres ou jaunâtres, que l'analyse révèle être du carbonate de calcium.

Cette altération, qui paraît spéciale au chat, quel que soit l'âge ou le sexe, n'est rencontrée que sur des sujets cachectiques. Point important, sur aucun autre organe il n'y a de lésions macroscopiquement décelables en dehors des atrophies et régressions dues aux diverses carences alimentaires; l'hypophyse et les parathyroïdes sont normales.

Ils donnent alors un tableau qui résume leurs recherches.

ESPECES et nombre d'animaux examinés		En très bon état d'entretien		En bon état		Hydrohémique		Cachectique	
		surrénales		surrénales		surrénales		surrénales	
		o	+	o	+	o	+	o	+
Equidés	11	1	—	2	—	2	—	6	—
Bovidés	5	—	—	1	—	—	—	4	—
Caprins	1	—	—	—	—	—	—	1	—
Porcins	2	—	—	1	—	—	—	1	—
Chiens	64	31	1×	12	—	1	—	19	—
Chats	131	39	2	32	4××	4	—	6	44

\+ = Surrénales calcifiées.
× = Chien présentant le syndrome de Cadiot Ball.
×× = Un chat avec syndrome de Cadiot Ball.

Ainsi, sur 50 chats cachectiques autopsiés, 44 présentaient la lésion, tandis que 4 chats simplement hydrohémiques n'en étaient pas atteints, et que sur 77 chats en bon état, seuls 6 avaient une calcification légère. Parmi ceux-ci, 1 chat présentait, avec le syndrome d'acropachie, un trouble certain de son métabolisme calcique, un autre avait été longtemps en mauvais état avant de reprendre de l'embonpoint; l'absence de commémoratifs ne permet pas d'éliminer l'hypothèse que les quatre autres avaient connu un sort analogue. Ces faits suggèrent l'idée que le processus exige, pour s'établir, une cachexie lente et progressive, et que les lésions, une fois développées, n'ont aucune tendance à la régression lorsque disparaissent les causes qui les ont provoquées.

Du point de vue microscopique, les opérations conduites dans les trente minutes qui suivaient la mort des sujets ont montré deux sortes de lésions qui, selon les auteurs, sont de deux ordres:

1° *Des lésions d'évolution rapide.*

Lésions qui siègent dans la zone glomérulée et la partie superficielle de la fasciculée, avec foyers isolés ou non comportant un réseau de fibrilles collagènes, dans le milieu duquel on trouve un magma sans structure, parsemé de débris nucléaires à peine colorables. L'examen en lumière polarisée montre des flaques de cholestérine, la méthode à l'alizarine décèle des grains de calcaire. Les coupes de surrénales traitées au nitrate d'argent montrent l'existence, autour de la lésion, d'une bande noire pouvant atteindre 100 μ d'épaisseur, correspondant probablement à de l'acide ascorbique. La dégénérescence au niveau de la lésion est centripète; les cellules se rapprochant de la lésion deviennent de plus en plus claires et plus grandes; le chondriome s'estompe, puis la cellule semble se condenser; le noyau

est en voie de pycnose ou de caryolyse; le cytoplasme est granuleux. Dans la trame conjonctive il ne reste plus que des débris amorphes mêlés à de la cholestérine et de l'acide ascorbique; pas de vaisseaux dans ces lésions, mais congestion fréquente des régions normales.

C'est une altération du type dégénératif dont la rapidité relative est attestée par la très faible calcification, l'absence d'hyperplasie conjonctive et par la présence d'un magma de cholestérine et d'acide ascorbique dans la trame fibrillaire normale du cortex surrénal.

2° *Des lésions d'évolution lente.*

Lésions qui débutent presque toujours en position profonde dans la réticulée, au niveau de la condensation conjonctive qui sépare cette zone de la médullo-surrénale. Dans les cas avancés, elles envahissent la totalité du cortex par marche centrifuge. La réaction conjonctive est bien plus importante, elle forme une trame fibrillaire. Cette condensation collagène après décalcification, présente une zone plus claire et une zone périphérique nettement hématéiphile. Mêmes caractères de dégénérescence des cellules nobles; on ne rencontre pas de ce qu'on suppose être de l'acide ascorbique; la cholestérine est abondante (véritable cholestérinophanérose) dans les cellules de la réticulée appelée à subir la dégénérescence.

Il y a métaplasie régressive des cellules cortico-surrénaliennes vers le type conjonctif, ceci dit sans négliger l'intervention des cellules endothéliales dans la formation du tissu collagène.

La précipitation calcaire forme toujours le centre des lésions, la cholestérine étant plus abondante à la périphérie.

A souligner la réaction de compensation qui se traduit au sein du tissu normal par la formation d'un ou plusieurs foyers d'hyperplasie adénomateuse.

Ce second type de lésion se caractérise donc par une prolifération conjonctive réactionnelle importante au sein d'un foyer de régression cellulaire lente dont les éléments présentent une forte surcharge cholestérinique avant de s'atrophier et peut-être subir la métamorphose conjonctive.

Pourquoi la lésion est-elle propre à l'espèce féline? Des chiens soumis à des régimes déséquilibrés ne présentent pas de troubles analogues. Il semble qu'il faille incriminer le métabolisme particulier des félins en général: on connaît la surcharge graisseuse du rein du chat (Regaun, Policard) et l'extrême rareté du rachitisme chez cet animal.

« Comment l'état cachectique conditionne-t-il l'apparition de la lésion. Il nous paraît, disent Drieux et Thiéry, légitime de chercher la réponse dans un déséquilibre humoral occasionné par l'administration presque exclusive de légumes au chat, dont le régime naturel est strictement celui d'un carnassier ».

Les végétaux administrés détermineraient une hypercholinestérémie d'origine surrénale, et, d'autre part, une hypercalcémie directe par apport inutile de calcium. Le fait que les chats qui refusent une alimentation végétale finissent leur carrière hydrohémiques plaide en faveur de l'apport par ce genre d'alimentation de calcium. (Ca^{++} étant bien connu par ses propriétés s'opposant à la rétention de l'eau).

Les auteurs peuvent donc conclure sur le mécanisme d'apparition de ce genre de lésion:

« Tout d'abord les cellules corticales sollicitées à produire un excès de cholestérol ne tardent pas à s'épuiser à la tâche et à présenter des signes de souffrance. Puis, incapables d'excréter cette substance, elles l'accumuleraient dans leur cytoplasme en attendant que leur atrophie la libère en masse dans le foyer lésé. Enfin, comme il est classique de l'observer dans l'athérome et

le cholestéatome, la cholestérine, faisant le lit de la précipitation calcique, les sels de calcium se précipiteraient au sein de la lésion. Si le processus est rapide, nous assistons à une véritable nécrose insulaire avec libération massive de cholestérine en même temps que d'acide ascorbique, cependant que le calcium ne se précipite qu'en faible quantité sous forme de grains. Si le processus est plus lent, la dégénérescence des cellules corticales s'accompagne d'hyperplasie conjonctive et de réaction adénomateuse par un phénomène qui ne serait pas sans analogie avec celui de la cirrhose du foie. Dans ce cas, la cellule s'atrophiant lentement cesserait peu à peu sa production d'acide ascorbique et la précipitation calcaire serait particulièrement importante, se traduisant par la formation d'innombrables sphérules ».

Nous avons là le tableau net d'un organisme qui cherche à s'adapter à une alimentation irrationnelle, laquelle lui apporte des matériaux inutiles ou en quantité trop grande, ce qui nécessite leur élimination directe par non-assimilation, ou indirecte après transformation. Les surrénales interviennent à deux fins, pour favoriser au maximum leur utilisation d'une part, et, d'autre part, pour aider à la lutte antitoxique. Si maladie de l'adaptation il y a, elle peut alors consister en une formation intempestive d'hormones surrénales, qui trouverait son utilisation devant l'agression continue de l'organisme par une alimentation déséquilibrée ; cette formation, bientôt stoppée, mettrait ce dernier dans l'impossibilité de continuer à se défendre, faisant ainsi de la corticoépinéphrose calcifiante une maladie par hypoadaptation. Les nodules calcaires résulteraient de l'action spécifique, sur l'organisme, de l'agent agresseur,

Les rhumatismes :

Il vient naturellement à l'esprit de classer, à priori, les rhumatismes et arthrites rhumatismales de nos espèces animales, dans le cadre des maladies de l'adaptation, par analogie avec ce qui se passe en médecine humaine.

Chez le cheval, il existe des pseudo-rhumatismes articulaires qui consistent en troubles articulaires infectieux, consécutifs à des infections générales comme la gourme, la fièvre typhoïde, ou encore des infections locales. Mais, il existe aussi un rhumatisme vrai, se traduisant par une ou plusieurs arthrites, à siège mobile, ressemblant à la maladie de Bouillaud, ou rhumatisme articulaire vrai de l'homme, dont les lésions portent sur les tissus périarticulaires, les synoviales, les cartilages, les épiphyses osseuses. Ces lésions, congestives d'une manière générale, se manifestent au niveau des gaines et insertions tendineuses par de l'œdème, au niveau des synoviales par un épaississement, une exsudation fibrineuse superficielle et la présence, en plus grande abondance, de synovie parfois floconneuse. Dans la forme chronique, on note une sclérose et une infiltration calcaire des tissus périarticulaires avec des synoviales épaissies et couvertes de végétations. Le tout peut être accompagné de lésions inflammatoires des séreuses (endocardites, péricardites, péritonites).

Toutes les recherches entreprises pour mettre en évidence un germe responsable de ces troubles sont restées vaines. Ne pourrait-on pas penser que tous ces phénomènes inflammatoires sont dûs à une surcharge en hormones corticoïdes d'action minérale, à l'image de ceux que l'on voit lorsque l'on injecte à un cobaye des doses anormalement élevées de corticostérone ? En fait, les articulations sont des lieux d'élection pour l'inflammation. De plus, Hensch et Kendall amélio-

rent des cas d'arthrites rhumatoïdes, chez l'homme, en administrant, journellement, pendant une période variable, 100 mmg de cortisone (diminution du gonflement articulaire, disparition des nodules périarticulaires et régression de l'inflammation synoviale). Il est fort probable que des résultats semblables pourraient être obtenus en vétérinaire, notamment pour la cure des ostéoarthrites et tendinites des chevaux de course et de steeple: R. Florio signale quelques cas de guérisons, mais réclame une expérimentation plus large avant de conclure.

Conclusion

La médecine est un art et, à ce titre, elle fait sans cesse l'objet de remaniements profonds. Telle théorie, en vogue hier, paraît aujourd'hui d'un intérêt simplement historique.

Sait-on ce que l'avenir réserve aux hypothèses de SELYE ? Ne seront-elles pas demain battues en brèche ? Les progrès de la biochimie ne déverseront-ils pas, dans le courant des recherches biologiques, des données nouvelles sur les sécrétions endocrines et sur les facteurs catalytiques innombrables gouvernant le métabolisme ? Tendront-ils à faire procéder les divers fonctionnements organiques des principes généraux simples dont on ne peut même pas avoir une idée, le facteur hasard, si important dans la découverte, échappant à toute prévision ? Fera-t-on table rase de notions complexes savamment échafaudées ?

Jusqu'à plus ample informé, nous nous contenterons de dire que le « Syndrome de l'Adaptation » est une hypothèse séduisante, dont les applications pratiques, dans le domaine vétérinaire, peuvent conduire à des résultats intéressants. De plus, les conceptions de SELYE ont l'avantage de rappeler au praticien:

1) Qu'une thérapeutique est essentiellement double, qu'il ne suffit pas de viser à la suppression de

l'agent morbide par des moyens plus ou moins électifs, mais qu'il convient aussi d'aider, simultanément, l'organisme atteint par la maladie à se défendre lui-même;

2) Qu'en l'occurence, les hormones cortico-surrénales peuvent, avec bonheur, additionner leur vigoureux effets à ceux, plus discrets, des prescriptions diététiques et hygiéniques, dont l'efficacité n'est plus à démontrer.

Vu : *Le Professeur de l'Ecole Vétérinaire,* rapporteur,
E. DARRASPEN

Vu : *Le Directeur de l'Ecole Vétérinaire,*
P. PONS

Vu : *Le Président de Thèse,*
MERIEL

Vu : *Le Doyen,*
LEFEBVRE

Vu et permis d'imprimer :
Toulouse, le 26 mars 1952
Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
DOTTIN

Bibliographie

Bacq (Z.M.). — Principes de physiopathologie et de thérapeutique générale. Chap. XVI, 176, Masson, éd. 1950.

Bagedda (G.). — Zootenica e Veterinaria, 1951, VI, n° 4-5, 229.

Bordet (F.). — *Presse Médicale*, 27 janvier 1951.

Carlstrom (B.) et Carlstrom (N.). — Nordisk Veterinarmedic 1950, 2-5, 81.

Coste (F.), Galmiche (P.), Delbarre (F.). — *Presse Médicale*, 1951, 59, 118.

Darraspen (E.) et Florio (R.). — Cours magistral de pathologie médicale. Année scolaire 1950-51, Ecole Vét. de Toul.

Delaunay (A.), Delaunay (M.), Lebrun (J.). — Ann. Inst. Pasteur 1949, 76, 210.

Diernhofer (K.), Wien. — Tierarztl Monatsschr, 1950, 37, 526.

Drieux (H.) et Thiéry (G.). — Bull. Acad. Vét., 1943, 326.

Drieux (H.) et Thiéry (G.). — Rev. Path. comp. 1950, 50, 127.

Florio (R.). — Revue Q.S. 2 vol., III, 1951-52.

Garm. — Acta endocrinologica, 1950, 6, 5.

Hench (P.S.), Kendall (E.C.), Slocumb (C.H.) et Polley (H.F.). — Proc. Stoff. Meet. Mayo Clin., 1949, 24, 181 et 277.

Koch (W.). — Tierartztl Umschau, 1950, 5, 462.

Leblond (C.P.). — Ann. endocrinol. 1939, 1, 179.

Leduc et Guillemin. — Arch. Int. Physio., 1949, 56, 207.

Liégeois (F.). — Traité de pathologie médicale des animaux domestiques. Gemblaux, Jules Duclot, éditeurs, 1949, 3me éd.

Liégeois (F.) et Térache (P.). — Ann. Méd. Vté., 1937, 193.

Lombard (Ch.), Pierre (M.), de Boissezon (P.). — Ann. d'End., 1946, 7, 3.

Moutaux. — Recueil de Méd. Vét., 1939, 220.

Oppetit (Y.). — La Capsule surrénale. Thèse doct. Vét. Toulouse, 1939.

Romani (J.D.). — Biologie Médicale, août-sept.-oct. 1951.

Selye (H.). — Canada M.J.A., 1944, 50, 426.
Selye (H.). — Ann. d'Endocr. Paris, 1946, 7, n° 5-6, 289.
Selye (H.). — Journ. Of. Clin. Endocrinol, 1946, 6, 117.
Selye (H.). — Journ. Of. Clin. Endocrinol, 1948, 8, 588.
Selye (H.) et Pentz (E.I.). — Canada M.J.A., 1943, 49, 264.
Selye (H.), Sylvester (O.), Hall (C.E.) et Leblond (C.P.). — J. Am. M. ASS., 1944, 124, 201.
Shaw (J.C.), Hatzidos (B.C.) et Leffel (E.S.). — Journ. Amer. Vet. Med. Assoc., 1950, 117, 103.
Theiler (R.M.), Romani (J.D.), Recht (P.). — *Presse Médicale*, 12 nov. 1949.

Table des matières

INTRODUCTION 9

PREMIÈRE PARTIE

Les données histologiques, physiologiques et pathologiques du syndrome général de l'adaptation (S.G.A.)

1° Définition du S.G.A.; ses différentes phases 13
2° Modifications histologique observées au cours du S.G.A. 17
3° Composantes du S.G.A. 20
4° Les maladies de l'adaptation 30
5° La critique du S.G.A 37

DEUXIÈME PARTIE

Maladies de l'adaptation en médecine vétérinaire

1° La médecine vétérinaire et les idées de Selye 41
2° Les affections puerpuérales :
— Fièvre vitulaire 43
— Acétonémie 45
— Tétanie d'herbage 46
3° Corticoépinéphrose calcifiante 52
4° Rhumatismes 58

CONCLUSION 61

BIBLIOGRAPHIE 63